

Dies ist eine wissenschaftliche Bewertung des Instituts für Klinische Pharmakologie, Klinikum Bremen Mitte gGmbH, St.-Jürgenstrasse 1, 28177 Bremen, die dem AOK-Bundesverband (Bonn) für Informationen auf Grundlage des § 73 Abs. 8 SGB V zur Verfügung gestellt wurde.

Hinweise zu Indikation und therapeutischem Nutzen

(Februar 2007)

Alglucosidase Alfa

Wirkstoff / Handelspräparat	Zugelassene Indikation
Alglucosidase Alfa / Myozyme® 50 mg	Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesichertem Morbus Pompe.

Fazit

- Alglucosidase alfa stellt beim infantilen Morbus Pompe derzeit die einzige Therapieoption dar. Das Präparat verlängert das Überleben und verbessert die Entwicklung.
- Beim späten Morbus Pompe (sowohl juvenile als auch adulte Form) ist eine Wirksamkeit bisher nicht nachgewiesen. Außerhalb kontrollierter klinischer Studien ist der Einsatz des Präparates abzulehnen bzw. nur als ultima ratio bei schwersten Verläufen zu akzeptieren.

Klinische Daten / therapeutischer Nutzen

Der Morbus Pompe, oder auch Saure Maltase-Mangel genannt, ist eine sehr seltene (1:40.000-100.000) autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung und als Glykogenose Typ II klassifiziert. Hierbei fehlt die Aktivität der α -1,4-Glucosidase, die in Muskelzellen Glykogen abbaut, vollständig oder ist zumindest deutlich vermindert. Es werden die infantile Form und die späte Form unterschieden.

Infantile Form des Morbus Pompe

Diese Form des M. Pompe tritt bereits im frühen Säuglingsalter auf. In Folge der Herzmuskelbeteiligung verläuft die Erkrankung regelmäßig im ersten Lebensjahr tödlich¹⁻³. Bisher existieren keine erfolgreichen Therapieformen⁴. Ernährungstherapie war nicht erfolgreich⁵⁻⁷, Knochenmarkstransplantation im Tiermodell nutzlos⁸, Gentherapie und therapeutische Strategien mit Chaperonen sind im frühen experimentellen Stadium^{9,10}.

Sämtliche Studien zu Alglucosidase alfa zur Therapie des M. Pompe wurden offen und mit historischer Kontrolle durchgeführt. Von den beiden Zulassungsstudien ist nur eine publiziert¹¹: Von 18 Säuglingen unter 6 Monaten überlebten alle die 52-wöchige Therapiephase (gegenüber von nur einem von 42 in der historischen Kontrollgruppe), 10 brauchten keine Beatmung. Das weitere Follow-Up ist angesichts der kleinen Patientenzahl unverständlichlicherweise unvollständig dokumentiert; 72% der Kinder machten motorische Fortschritte, 53% zeigten eine altersgemäße mentale Entwicklung. Die zweite Studie wurde an 21 Kindern (Alter 6 bis 42 Monate) durchgeführt. Nach 52 Wochen Behandlung lebten 73% (gegenüber 37% in der historischen Kontrolle), von den initial nicht beatmungspflichtigen Patienten wurden 50% beatmungspflichtig. Insgesamt machten 40% der Patienten motorische Fortschritte. Der Nutzen scheint entscheidend von einer frühzeitigen Therapie abzuhängen.

Späte Form des Morbus Pompe

Die späte Verlaufsform wird nach Krankheitsbeginn in eine juvenile und eine adulte Form unterschieden. Die Diagnose wird meist in der dritten Lebensdekade gestellt und klinisch durch Schwäche der rumpfnahen Muskulatur und der Atemmuskulatur manifest. Das Spektrum der Beeinträchtigung ist weit und reicht von geringen Beschwerden bis zur Immobilität und Beatmungspflichtigkeit^{3,4}.

Die klinische Differentialdiagnose ist schwierig, da sich die Symptomatik auch bei Krankheitsbildern wie Polymyositis, verschiedenen Muskeldystrophien und andere Glykogenspeicherkrankheiten finden. Die definitive Diagnose wird durch eine Muskelbiopsie

mit Nachweis des Mangels an lysosomaler α -1,4-Glucosidase gestellt. Der Nutzen bei der Spätform ist laut EMEA und FDA nicht nachgewiesen. Warum trotz dieses explizit ausgedrückten fehlenden Nutznachweises die Substanz für alle Formen als orphan drug zugelassen wurde^{12,13} ist nicht nachvollziehbar. Die Evidenz aus den Zulassungsunterlagen und veröffentlichte Studien¹⁴ bezieht sich auf weniger als 10 Fälle mit uneinheitlichem Ansprechen auf die Therapie. Laufende Studien werden 2007 enden, jedoch lässt die vor kurzem mitgeteilte, nicht im Voraus geplante Verlängerung einer Studie¹⁵ schon jetzt Zweifel an der Wirksamkeit zu.

Wirkungsweise

Alglucosidase alfa ersetzt das beim Morbus Pompe fehlende oder weniger aktive körpereigene Enzym α -1,4-Glucosidase. Das rekombinante Protein wird gentechnisch mittels CHO-Zellen hergestellt. Das Medikament wird alle 14 Tage mit einer Dosis von 20 mg/kg KG langsam intravenös infundiert¹⁶.

Kontraindikationen

Anaphylaktische Reaktion gegen Alglucosidase alfa.

Literatur

1. van den Hout HM, Hop W, Van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT *et al.* The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003;**112**:332-40.
2. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J.Pediatr.* 2006;**148**:671-6.
3. Winkel LP, Hagemans ML, Van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ *et al.* The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J.Neurol.* 2005;**252**:875-84.
4. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE *et al.* Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet.Med.* 2006;**8**:267-88.
5. Bodamer OA, Leonard JV, Halliday D. Dietary treatment in late-onset acid maltase deficiency. *Eur.J.Pediatr.* 1997;**156** Suppl 1:S39-S42.
6. Mundy HR, Williams JE, Cousins AJ, Lee PJ. The effect of L-alanine therapy in a patient with adult onset glycogen storage disease type II. *J.Inherit.Metab Dis.* 2006;**29**:226-9.
7. Umpleby AM, Trend PS, Chubb D, Conaglen JV, Williams CD, Hesp R *et al.* The effect of a high protein diet on leucine and alanine turnover in acid maltase deficiency. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1989;**52**:954-61.
8. Howell JM, Dorling PR, Shelton JN, Taylor EG, Palmer DG, Di Marco

Nebenwirkungen/Sicherheitsprofil

Infusionsreaktionen sind mit 39% häufig, führen jedoch in Studien nicht zum Therapieabbruch. Die Mehrzahl der Patienten entwickelte Antikörper gegen Alglucosidase alfa, deren klinische Bedeutung derzeit noch unklar ist¹⁶.

Wechselwirkungen

Es sind keine Wechselwirkungen bekannt. Wechselwirkungen über CYP450 sind unwahrscheinlich.

Die Bewertungen des Instituts für Pharmakologie Bremen entstehen ausschließlich auf der Basis der veröffentlichten Evidenz. Das Institut unterhält keine Verbindungen mit forschenden pharmazeutischen Unternehmen, Generikaanbietern oder mit Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitswesens, die zu Interessenkonflikten führen könnten.

Evaluationsstand: Februar 2007

- PN. Natural bone marrow transplantation in cattle with Pompe's disease. *Neuromuscul.Disord.* 1991;**1**:449-54.
9. Okumiya T, Kroos MA, Vliet LV, Takeuchi H, Van Der Ploeg AT, Reuser AJ. Chemical chaperones improve transport and enhance stability of mutant alpha-glucosidases in glycogen storage disease type II. *Mol.Genet.Metab* 2007;**90**:49-57.
10. Ellinwood NM, Vite CH, Haskins ME. Gene therapy for lysosomal storage diseases: the lessons and promise of animal models. *J.Gene Med.* 2004;**6**:481-506.
11. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL *et al.* Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;**68**:99-109.
12. EMEA. EPAR Myozyme. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/myozyme/9148606de1.pdf> 2006.
13. First treatment for Pompe disease. FDA.Consum. 2006;40:3.
14. Winkel LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH, Disseldorp JA, Remmerswaal M, Arts WF *et al.* Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann.Neurol.* 2004;**55**:495-502.
15. IPA. Update on LOTS. <http://www.worldpompe.org/jan2007lotsupdate.html> 2007.
16. Genzyme. Myozyme. *Fachinformation* 2006;**MZ 28/04-06**.